

TRATAMENTO DA SÍNDROME DE ALAGILLE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.5281/zenodo.17317160

Giovanna Lyssa Alves Silva¹

Octávio Willian Sezil Lopes²

Caroline Morato Lima³

RESUMO

A Síndrome de Alagille é uma doença genética rara de herança autossômica dominante, causada principalmente por mutações nos genes JAG1 e NOTCH2, que alteram a via de sinalização Notch, fundamental para o desenvolvimento de múltiplos órgãos. Clinicamente, caracteriza-se por colestase crônica, malformações cardíacas, defeitos vertebrais, alterações oculares e dismorfismos faciais. Devido à ampla variabilidade fenotípica e à limitação das terapias atuais, novas abordagens vêm sendo estudadas para melhorar o manejo da doença. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre os principais aspectos clínicos e terapêuticos da Síndrome de Alagille, com ênfase nos tratamentos atuais e emergentes. A pesquisa foi conduzida na base de dados PubMed, com recorte temporal de 2015 a 2025, utilizando os descritores “Síndrome de Alagille”, “Tratamento” e “Uso off-label” em português e inglês, combinados pelo operador booleano “AND”. Seguindo o método PRISMA, foram incluídos artigos em português

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

e inglês que abordassem terapias específicas para a síndrome. Os resultados evidenciaram que o tratamento ainda é predominantemente sintomático e de suporte. O Ácido Ursodesoxicólico e a Colestiramina são amplamente utilizados para reduzir a bilirrubina e aliviar o prurido, enquanto medidas comportamentais, como hidratação cutânea e uso de emolientes, complementam o manejo. A Sertralina demonstrou eficácia no controle do prurido refratário, apresentando boa segurança em estudos pediátricos. Entre as terapias recentes, destacam-se os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), como Maralixibat e Odevixibat, que reduziram prurido e bilirrubina com perfil de segurança favorável. Já os inibidores da via NOTCH permanecem experimentais devido aos efeitos adversos significativos. Conclui-se que, embora existam avanços importantes, o tratamento da Síndrome de Alagille ainda requer estudos mais robustos e direcionados a intervenções específicas e seguras que possam melhorar a qualidade de vida e o prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Síndrome de Alagille. Terapias emergentes. Colestase.

ABSTRACT

Alagille syndrome is a rare genetic disease with autosomal dominant inheritance, primarily caused by mutations in the JAG1 and NOTCH2 genes, which alter the Notch signaling pathway, essential for the development of multiple organs. Clinically, it is characterized by chronic cholestasis, cardiac malformations, vertebral defects, ocular abnormalities, and facial dysmorphisms. Due to the wide phenotypic variability and the limitations of current therapies, new approaches are being studied to improve disease management. This study aimed to conduct an integrative review of the main

clinical and therapeutic aspects of Alagille syndrome, with an emphasis on current and emerging treatments. The search was conducted in the PubMed database, covering the time period from 2015 to 2025, using the descriptors "Alagille syndrome," "Treatment," and "Off-label use" in Portuguese and English, combined by the Boolean operator "AND." Following the PRISMA method, articles in Portuguese and English addressing specific therapies for the syndrome were included. The results showed that treatment remains predominantly symptomatic and supportive. Ursodeoxycholic acid and cholestyramine are widely used to reduce bilirubin and relieve pruritus, while behavioral measures, such as skin hydration and the use of emollients, complement management. Sertraline has demonstrated efficacy in controlling refractory pruritus and has demonstrated good safety in pediatric studies. Recent therapies include ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitors, such as Maralixibat and Odevixibat, which reduced pruritus and bilirubin with a favorable safety profile. NOTCH pathway inhibitors remain experimental due to significant adverse effects. The conclusion is that, although important advances have been made, the treatment of Alagille syndrome still requires more robust studies focused on specific and safe interventions that can improve patients' quality of life and prognosis.

Keywords: Alagille syndrome. Emerging therapies. Cholestasis.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Alagille é uma doença genética rara de herança autossômica dominante, em sua maioria, causada principalmente por mutações em 2 genes principais: gene JAGGED1 (JAG1), acometido em cerca de 90% dos casos, e NOTCH2 (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Vandriel et al., 2023;

Ayoub e Kamath, 2020). Inicialmente descrita por Daniel Alagille, em 1969, a síndrome possui uma variabilidade fenotípica importante que está relacionada principalmente com o tipo de mutação, bem como fatores epigenéticos e modificadores genéticos que ainda não foram totalmente identificados (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Ayoub e Kamath, 2020). Caracterizada por colestase crônica, malformações cardiovasculares, defeitos vertebrais, alterações oculares e dismorfismos faciais características que incluem face triangular, nariz em sela, protuberância frontal e queixos proeminentes (Hasan e Alahmed, 2023). O manejo terapêutico da síndrome tem evoluído significativamente nos últimos anos, particularmente com o desenvolvimento de terapias direcionadas aos mecanismos fisiopatológicos da colestase. As estratégias atuais incluem tratamento sintomático com medicamentos tradicionais, como ácido ursodesoxicólico e colestiramina, bem como terapias emergentes que modulam o transporte intestinal de ácidos biliares ou a via de sinalização Notch (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Mitchell, Gilbert e Loomes, 2018; Kamath et al., 2020).

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre os principais aspectos da Síndrome de Alagille e o seu tratamento atual bem como as estratégias emergentes relacionadas ao manejo desta síndrome que, embora rara, promove diversos prejuízos ao paciente.

2 METODOLOGIA

Este estudo configura-se como uma revisão integrativa da literatura na base de dados PubMed. Trata-se de estudo acerca dos tratamentos disponíveis para a Síndrome de Alagille, o processo de busca para extrair os dados

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

almejados foi realizado por acadêmicos de medicina. Para auxiliar na extração, utilizou-se os seguintes descritores: síndrome de alagille, Tratamento e Uso off-label. Além de seus correspondentes em língua inglesa, segundo a plataforma DeCS, os quais são Alagille Syndrome, Treatment e Off-Label Use. Os descritores foram combinados durante as buscas por meio do Operador Booleano “AND”. O recorte temporal para filtragem dos artigos foi de 10 anos (2015-2025). A análise dos dados foi balizada pelo método PRISMA, com os seguintes critérios de inclusão: Publicação em língua portuguesa e inglesa; abordagem de técnica terapêutica para a Síndrome de Alagille. Além disso, utilizou-se os seguintes critérios de exclusão: artigos que tangenciaram o tratamento da síndrome.

Identificação dos estudos por banco de dados

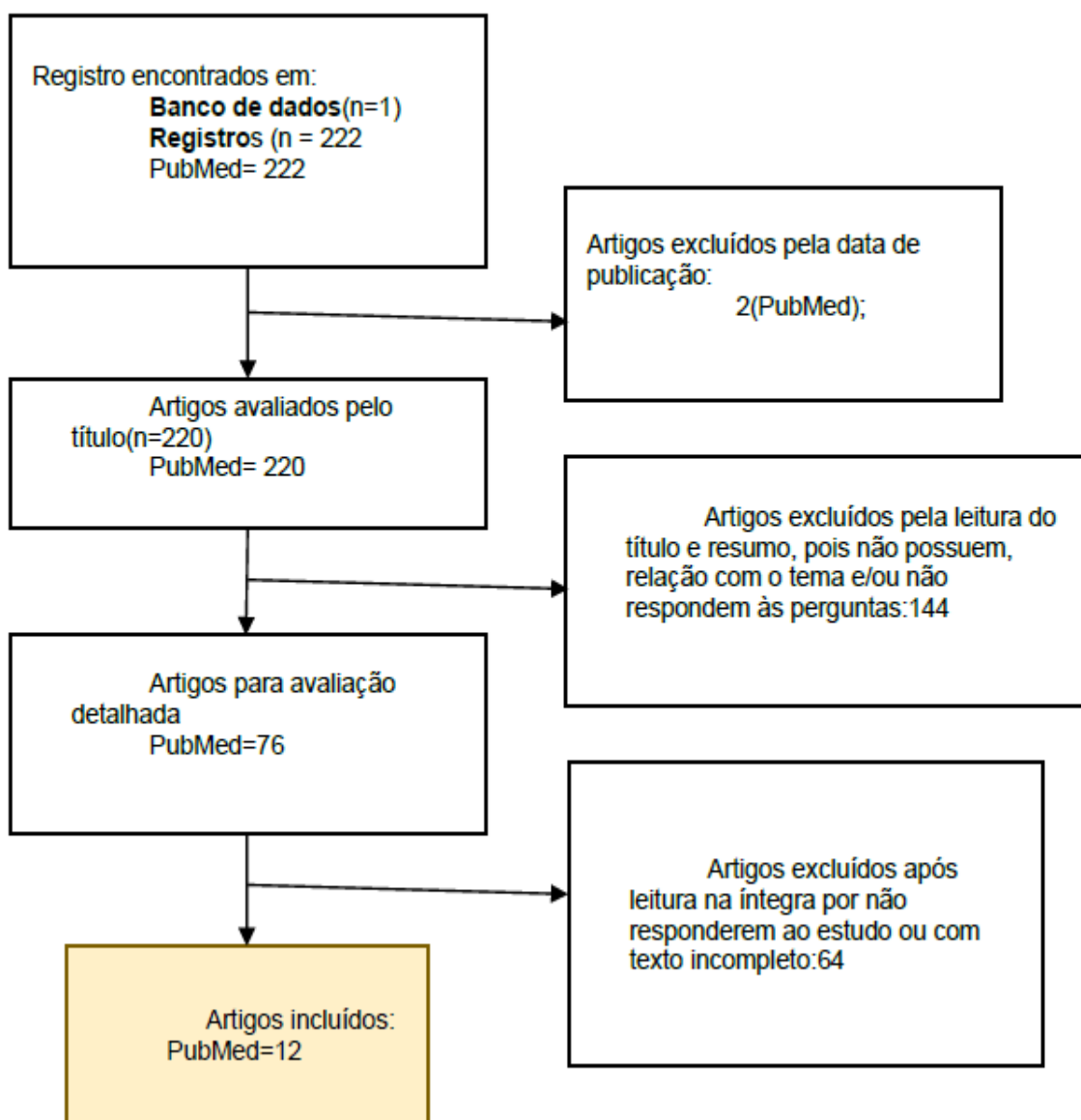


Gráfico 1. Autoria própria.

RESULTADOS

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Tabela 1

Autores/data	Título	Revista	Tipo de trabalho	Limitações
Kohut, Gilbert e Loomes; 2021	Alagille syndrome: A focused review on clinical features, genetics, and treatment.	Seminars in Liver Disease	Revisão de literatura	Dados limitados sobre as novas terapias.
Thébaud, et al.; 2017	Sertraline as an Additional Treatment for Cholestatic Pruritus in Children	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	Ensaio clínico prospectivo	Amostra pequena. Ausência de grupo controle ou placebo. Não realizado acompanhamento

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

				a longo prazo.
Vandriel, et al.;2023	Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome	Hepatology: official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases	Ensaio retrospectivo multicêntrico	Variabilidade no tempo de acompanhamento.

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Deeks; 2021	Odevixibat: First Approval.	Springer Nature	Ensaio clínico	Descreve o perfil da medicação até o momento da aprovação. Não possui dados relacionados ao acompanhamento de longo prazo, eventos adversos tardios.
----------------	--------------------------------	--------------------	-------------------	---

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Shirley;2022	Maralixibat: First Approval.	Springer Nature	Ensaio clínico	Estudos realizados com amostras pequenas, curta duração e populações com perfil homogêneo (doenças colestáticas com foco na Síndrome de Alagille.
Ayoub e Kamath.; 2020	Alagille syndrome: Diagnostic challenges and advances in management. Diagnostics	Diagnostics	Revisão de literatura	Potencial heterogeneidade que pode afetar a interpretação dos achados e recomendações clínicas.
Kamath,	Potential of ileal bile acid	Liver International	Revisão	Dados clínicos disponíveis

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

et al.; 2020	transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis.	al	de litera tura	limitados e decorrentes de estudo em fase inicial. Sem evidências dos efeitos a longo prazo
Chen g e Rose nthal .; 2023	Diagnosis and management of Alagille and progressive familial intrahepatic cholestasis.	Hepatolog y communic ations	Revi são de litera tura	Terapias ainda em estágios iniciais e não são amplamente disponíveis.
Sanc hez, et al.; 2021	Therapeutics Development for Alagille Syndrome	Frontiers in Pharmacol ogy	Revi são de litera tura	Não apresenta evidências clínicas diretas e conclusões para a prática clínica

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

Mitchell, Gilbert e Loomes.; 2018	Alagille Syndrome	Clinics in Liver Disease	Revisão de literatura	Descrição apenas qualitativas das intervenções na Síndrome de Alagille.
Braune e Lendahl.; 2016	Notch – a Goldilocks signaling pathway in disease and cancer therapy.	Discovery medicine	Revisão de literatura	Sem abordagem direta do seu funcionamento na Síndrome de Alagille.

Hasan e Alahmed. 2023	Clinical, Laboratory, Radiological, and Genetic Characteristics of Pediatric Patients with Alagille Syndrome.	Advanced biomedical research	Estudo transversal retrospectivo	Tamanho amostral limitado e reduzido Pequeno número de relatos de estudos disponíveis para comparação.
-----------------------	---	------------------------------	----------------------------------	---

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

A Síndrome de Alagille é uma doença genética rara de herança autossômica dominante, causada principalmente por mutações em dois genes principais: JAGGED1 (JAG1), acometido em cerca de 90% dos casos, e NOTCH2 (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Vandriel et al., 2023; Ayoub e Kamath, 2020). Tais mutações provocam alterações na via sinalizadora Notch, fundamental para o desenvolvimento normal de múltiplos órgãos no período embrionário, como fígado, coração, rins, ossos e região ocular (Mitchell, Gilbert e Loomes, 2018).

A via de sinalização Notch atua na regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose. Possui quatro receptores — NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3 e NOTCH4 — e cinco ligantes — DLL1, DLL3, DLL4, JAG1 e JAG2. Os receptores são proteínas transmembranares ativadas por ligantes

transmembranosos. A desregulação dos receptores Notch foi descrita em diversas patologias, como neoplasias hematológicas, tumores sólidos, esclerose múltipla e desordens vasculares (Braune e Lendahl, 2016).

Inicialmente descrita por Daniel Alagille em 1969, a síndrome apresenta variabilidade fenotípica relacionada principalmente ao tipo de mutação, assim como fatores epigenéticos e modificadores genéticos ainda não totalmente identificados (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Ayoub e Kamath, 2020). Caracteriza-se por colestase crônica, malformações cardiovasculares, defeitos vertebrais, alterações oculares e dismorfismos faciais típicos, como face triangular, nariz em sela, protuberância frontal e queixos proeminentes (Hasan e Alahmed, 2023).

O componente hepático manifesta-se principalmente pela colestase intra-hepática progressiva, que pode evoluir para cirrose, hipertensão portal e necessidade de transplante hepático (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Vandriel et al., 2023). Atualmente, as principais indicações de transplante hepático incluem prurido severo refratário, disfunção hepática, hipertensão portal, fraturas patológicas recorrentes e atraso de crescimento (Mitchell, Gilbert e Loomes, 2018).

As manifestações cardíacas incluem estenose pulmonar, defeitos de septo e malformações da aorta. Manifestações renais, vertebrais e oculares, como displasia renal, deslocamento de cristalino e alterações de arco costal, são comuns (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Thébaut et al., 2017; Ayoub e Kamath, 2020). As alterações vasculares podem envolver aneurismas intracranianos, doença de Moyamoya e sangramento intracraniano. Alguns

pacientes podem evoluir com atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e baixa estatura, frequentemente associada à colestase crônica e deficiência de vitaminas lipossolúveis (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Ayoub e Kamath, 2020).

Além de uma ampla apresentação clínica, a Síndrome de Alagille possui fatores prognósticos que influenciam o desenvolvimento da doença, como níveis elevados de bilirrubina direta no início da doença, prurido intenso, xantomas precoces, alterações significativas de enzimas hepáticas, fibrose hepática, atraso no crescimento, desnutrição secundária à colestase e mutações em NOTCH2 (Vandriel et al., 2023).

O diagnóstico da SA combina critérios clínicos, laboratoriais, radiológicos e genéticos:

- Critérios clínicos: presença de colestase crônica associada a pelo menos três manifestações sistêmicas típicas (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021).
- Laboratório: elevação de bilirrubina conjugada, fosfatase alcalina e perfil lipídico alterado.
- Imagem: ultrassonografia, colangiografia e ressonância magnética ajudam a avaliar a via biliar e a estrutura hepática.
- Genético: testes moleculares para mutações em JAG1 e NOTCH2 confirmam o diagnóstico, especialmente em casos atípicos (Ayoub e Kamath, 2020; Cheng e Rosenthal, 2023).

O diagnóstico precoce é crucial para iniciar terapias que retardem a progressão da doença e melhorem a qualidade de vida.

Atualmente, o tratamento da Síndrome de Alagille é principalmente sintomático e de suporte. O ácido ursodesoxicólico pode auxiliar no manejo dos sintomas, reduzindo a bilirrubina e melhorando a função hepática por meio do estímulo ao fluxo biliar e efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, embora não modifique a progressão da doença (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Mitchell, Gilbert e Loomes, 2018). A colestiramina atua como sequestrador de ácidos biliares no intestino, reduzindo a recirculação enterohepática e promovendo alívio do prurido (Kohut, Gilbert e Loomes, 2021; Ayoub e Kamath, 2020).

As principais manifestações que requerem intervenção terapêutica incluem

- Colestase
- Prurido
- Má absorção de vitaminas lipossolúveis
- Atraso do crescimento
- Xantomas
- Complicações hepáticas como hipertensão portal, varizes esofágicas e ascite

A suplementação sistemática de vitaminas lipossolúveis é essencial no manejo da Síndrome de Alagille (Kamath et al., 2020):

- Vitamina A: 5.000-25.000 UI/dia
- Vitamina D: 800-5.000 UI/dia (ajustar conforme níveis séricos)
- Vitamina E: 15-25 UI/kg/dia
- Vitamina K: 2,5-5 mg, 2-7 vezes por semana

Além de medidas medicamentosas, cuidados comportamentais contribuem para o controle do prurido, incluindo hidratação da pele, uso de emolientes, evitar produtos irritantes e manter unhas curtas (Sanchez et al., 2021).

A Sertralina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, demonstrou efeito significativo na redução do prurido em crianças com colestase refratária. Um estudo multicêntrico realizado com 20 crianças com prurido refratário demonstrou melhora clínica significativa e segurança adequada. A dose diária utilizada no estudo foi 2,2 mg/kg/dia. (Thébaud et al., 2017).

Novas terapias estudadas para o tratamento da síndrome possuem foco nos inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), como o Maralixibat e Odevixibat. Os inibidores atuam reduzindo a reabsorção intestinal de sais biliares, diminuindo consequentemente a sobrecarga hepática e melhorando sintomas, como o prurido e icterícia (Thébaud et al., 2017; Vandriel et al., 2023; Kamath et al., 2020). Após a interrupção cirúrgica da circulação enterohepática demonstrar certo sucesso na redução

do prurido em pacientes com diagnóstico de Síndrome de Alagille, medicações visando a redução do transporte de ácido biliar foram propostas como uma alternativa à intervenção cirúrgica no manejo do prurido (Deeks, 2021; Kamath et al., 2020).

Nos Estados Unidos (EUA), o Maralixibat já possui aprovação para crianças maiores de 1 ano, é administrado por via oral e demonstrou melhora importante do prurido, redução da bilirrubina e um perfil de segurança favorável (Shirley, 2022; Kamath et al., 2020)

O Odevixibat inibe de forma reversível e seletiva o transportador de ácido biliar ileal (IBAT) reduzindo a reabsorção intestinal de ácido biliar, o qual é desviado para a excreção fecal e possui seus níveis plasmáticos reduzidos. Atua localmente no intestino com exposição sistêmica mínima. Entretanto, condições anatômicas, medicamentos ou procedimentos cirúrgicos prévios que alteram a motilidade gastrointestinal ou circulação ênterohepática reduzem a eficácia da medicação (Deeks, 2021; Kamath et al., 2020).

Medicações que atuam na inibição da via NOTCH, como os inibidores de γ -secretase que bloqueiam a clivagem da proteína precursora necessária para ativação da via, mostram efeitos colaterais importantes haja vista a inibição ocorrer em outras vias celulares importantes. Por isso, atualmente, o foco terapêutico na Síndrome de Alagille é o tratamento de sintomas e a busca por abordagens mais específicas e seguras (Sanchez et al., 2021; Braune e Lendahl, 2016).

Além do tratamento medicamentoso, alguns casos podem evoluir com a necessidade de transplante hepático, o qual é indicado, em especial, em casos de colestase intratável, insuficiência hepática ou complicações cardíacas graves (Mitchell, Gilbert e Loomes, 2018).

Pesquisas recentes sugerem que a combinação de terapias farmacológicas com suporte nutricional e monitoramento rigoroso da função hepática podem otimizar o manejo clínico da Síndrome de Alagille (Vandriel et al., 2023; Ayoub e Kamath, 2020; Kamath et al., 2020).

A evolução da SA é variável. Estudos de coortes internacionais mostram que uma proporção significativa de crianças apresenta progressão para fibrose hepática e necessidade de transplante antes da adolescência (Vandriel et al., 2023).

O acompanhamento multidisciplinar, envolvendo hepatologistas, nutricionistas e geneticistas, torna-se crucial para otimizar o manejo e reduzir morbidade associada (Vandriel et al., 2023; Ayoub e Kamath, 2020; Kamath et al., 2020).

Por fim, a pesquisa contemporânea sugere que a combinação de terapias farmacológicas emergentes, suporte nutricional e acompanhamento clínico regular pode otimizar a evolução da SA, melhorar qualidade de vida e reduzir a necessidade de transplante precoce (Vandriel et al., 2023; Ayoub e Kamath, 2020; Kamath et al., 2020). Estudos futuros focados em terapias genéticas, moduladores seletivos da via Notch e abordagens personalizadas

são promissores, podendo alterar significativamente o prognóstico e a história natural da doença.

4 CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, pode-se inferir que a Síndrome de Alagille tem grande impacto na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes afetados, sendo esses beneficiados através de intervenções efetivas e seguras.

Conclui-se que há medidas de tratamento bem estabelecidas na literatura, que buscam ajudar na melhoria da qualidade de vida e sobrevida dos pacientes. Elas consistem basicamente em tratamento sintomático, como o Ácido Ursodesoxicólico, a Colestiramina nos sintomas colestáticos, sertralina para o prurido e medidas comportamentais.

Além disso, há o desenvolvimento de novas intervenções como os inibidores do transportador ileal de ácidos biliares (IBAT), já aprovado em alguns países, e que apresentaram melhora no prurido e na redução da bilirrubina, com perfil de segurança adequado; e os inibidores da via NOTCH, porém estes ainda apresentam perfil perigoso e com diversos efeitos adversos. Assim, faz-se necessária a continuação de esforços em busca de novas intervenções efetivas e seguras para os pacientes. Estudos futuros devem focar em terapias genéticas e farmacológicas personalizadas, além de monitoramento longitudinal para avaliar impacto na sobrevida e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

KOHUT, T. J.; GILBERT, M. A.; LOOMES, K. M. Alagille syndrome: A focused review on clinical features, genetics, and treatment. *Seminars in Liver Disease*, v. 41, n. 4, p. 525–537, nov. 2021. DOI: 10.1055/s-0041-1730951.

THÉBAUT, A. et al. Sertraline as an additional treatment for cholestatic pruritus in children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 64, n. 3, p. 431–435, mar. 2017. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001385.

VANDRIEL, S. M. et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*, v. 77, n. 2, p. 512–529, fev. 2023. DOI: 10.1002/hep.32761.

DEEKS, E. D. Odevixibat: First approval. *Drugs*, v. 81, n. 15, p. 1781–1786, out. 2021. DOI: 10.1007/s40265-021-01594-y.

SHIRLEY, M. Maralixibat: First approval. *Drugs*, v. 82, n. 1, p. 71–76, jan. 2022. DOI: 10.1007/s40265-021-01649-0.

AYOUB, M. D.; KAMATH, B. M. Alagille syndrome: Diagnostic challenges and advances in management. *Diagnostics (Basel)*, v. 10, n. 11, p. 907, nov. 2020. DOI: 10.3390/diagnostics10110907.

KAMATH, B. M. et al. Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Liver International*, v. 40, n. 8, p. 1812–1822, ago. 2020. DOI: 10.1111/liv.14553.

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

CHENG, K.; ROSENTHAL, P. Diagnosis and management of Alagille and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology Communications*, v. 7, n. 12, p. e0314, dez. 2023. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000314.

SANCHEZ, P. et al. Therapeutics development for Alagille syndrome. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 704586, ago. 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.704586.

MITCHELL, E.; GILBERT, M.; LOOMES, K. M. Alagille syndrome. *Clinics in Liver Disease*, v. 22, n. 4, p. 625–641, nov. 2018. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.001.

BRAUNE, E. B.; LENDAHL, U. Notch – a Goldilocks signaling pathway in disease and cancer therapy. *Discovery Medicine*, v. 21, n. 115, p. 189–196, mar. 2016.

HASAN, M. I.; ALAHMED, F. A. Clinical, laboratory, radiological, and genetic characteristics of pediatric patients with Alagille syndrome. *Advanced Biomedical Research*, v. 12, p. 155, 2023. DOI: 10.4103/abr.abr_201_22.

¹ Discente do Curso Superior de Medicina do Centro Universitário de Mineiros Campus Trindade - Goiás. E-mail: gihlyssa23@gmail.com

² Docente do Curso Superior de Medicina da Universidade Rio Verde Campus Extensão Goiânia. E-mail: octaviowillian75@gmail.com

REVISTA TÓPICOS

<https://revistatopicos.com.br> – ISSN: 2965-6672

³ Docente do Curso Superior de Medicina da Universidade Rio Verde
Campus Extensão Goiânia. E-mail: caroline.m.lima@academico.unirv.edu.br